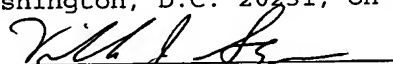


CAU/1745
#2
MW

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper and every paper referred to therein as being enclosed is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail, postage prepaid, in an envelope addressed to: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231, on April 10, 2002 (Date of Deposit)

04/10/02
Date


William J. Sapone

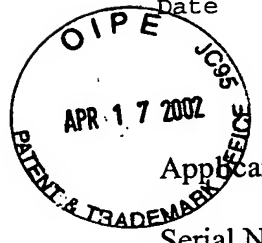
File No. 242/9-1646

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

TECH CENTER 1600/2900

MAY 15 2002

RECEIVED



Applicant: Roberto Valducci

Serial No.: 10/067,624

Conf. No.: 4252

Filed: February 4, 2002

Group No.: 1745

For: MULTIPARTICULATE FORMULATIONS OF
LITHIUM SALTS FOR ORAL ADMINISTRATION SUITABLE FOR
ONCE-A-DAY ADMINISTRATION

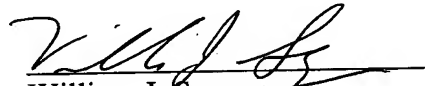
Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

TRANSMITTAL LETTER

Sir:

Enclosed is the certified copy of Italian Priority Document No. MI2001A 000220 for the above referenced application. The date of certification is April 2, 2002, and the document is submitted to perfect the applicant's claim for priority.

Respectfully submitted,


William J. Sapone
Registration No. 32,518
Attorney for Applicant(s)

COLEMAN SUDOL SAPONE, P.C.
714 Colorado Avenue
Bridgeport, Connecticut 06605-1601
Telephone No. (203) 366-3560
Facsimile No. (203) 335-6779

RECEIVED
APR 19 2002
TC 1700



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2001 A 006220

Invenzione Industriale

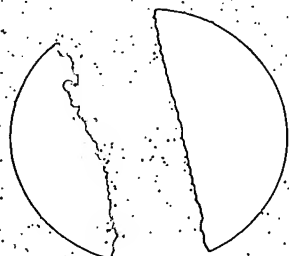
RECEIVED
MAY 15 2002
TECH CENTER 1600/2900

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

RECEIVED
APR 19 2002
TC 1700

2 APR. 2002

Roma, il



IL DIRIGENTE

Ing. Giorgio ROMINI
Ing. Giorgio ROMINI

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

marca
da
bollo

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione VALPHARMA S.A.
 Residenza SERRAVALLE / REP. DI SAN MARINO codice _____
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) A61K gruppo/sottogruppo 133/14

Formulazioni multiparticolate per somministrazione orale di sali di Litio idonee per una somministrazione al giorno.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) VALDUCCI Roberto 3) AVANESSIAN Serozh
 2) ALIGHIERI Tiziano 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) nessuna _____
 2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 20 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc. 2) 0 PROV n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
 Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
 Doc. 4) 0 RIS designazione inventore
 Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire Trecentosessantacinquemila.=COMPILATO IL 05/02/2001FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego PalliniCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SIUFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI C.C.I.A.A. MILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2001A 000220

Reg. A.

L'anno millevocento

DUEMILAUNO

il giorno

PA CINQUE

del mese di

FEBBRAIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

L. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Notarbartolo & Gervasi

dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

G. SUBAL

2582PTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2001A 000220

REG. A

DATA DI DEPOSITO

05.02.2001

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

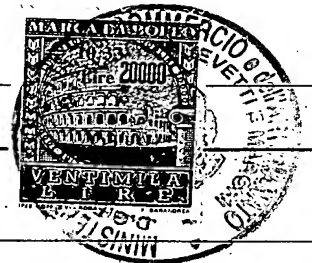
D. TITOLO

Formulazioni multiparticolate per somministrazione orale di sali di Litio idonee per una somministrazione al giorno.

L. RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a formulazioni multiparticolate per la somministrazione orale di sali di Litio costituite da granuli aventi rilascio modificato oppure da miscele di granuli a rilascio modificato e a rilascio convenzionale, atte per una somministrazione al giorno ed inoltre aventi dosaggi elevati di sali di Litio, ed al processo per la preparazione di dette formulazioni.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Formulazioni multiparticolate per somministrazione orale di sali di Litio idonee per una somministrazione al giorno"

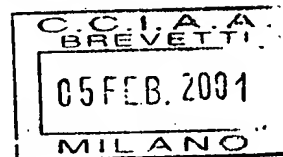
a nome di: VALPHARMA S.A.

con sede in: SERRAVALLE / REP. DI SAN MARINO

inventori designati: VALDUCCI Roberto, ALIGHIERI Tiziano,
AVANESSIAN Serozh

*** **

MI 2001 A 000220



Tecnica anteriore

I sali di Litio, in particolare il Litio Carbonato, sono ampiamente utilizzati per la profilassi ed il trattamento della mania, della depressione maniacale, della depressione bipolare e della depressione unipolare. Le formulazioni convenzionali di sali di Litio determinano un assorbimento rapido a livello gastrointestinale e ciò comporta la necessità di ripetute somministrazioni durante il giorno.

Inoltre nel progettare formulazioni contenenti Litio si deve tener presente che il margine tra la concentrazione terapeutica e quella tossica è molto ridotto e che gli effetti collaterali lamentati in terapia sono spesso dovuti al superamento della dose tossica, in particolare in pazienti sensibili e negli anziani.

Sono descritte varie tecniche che consentono di ottenere formulazioni di sali di Litio per i trattamenti psichiatrici sopra riportati. Ad esempio il brevetto EP 0222 411 B1 consente di ottenere una formulazione multiparticolata idonea alla somministrazione di sali di Litio, ma deve far ricorso all'uso di cristalli di saccarosio per la formazione delle particelle

contenenti il sale di Litio con la conseguenza che i dosaggi ottenibili risultano bassi.

Inoltre, per il rivestimento delle particelle è previsto l'impiego di grassi a basso punto di fusione e ciò limita le caratteristiche di dissoluzione.

Il brevetto US 5 445 829 consente di preparare multiparticolati a rilascio prolungato ma richiede comunque l'impiego di un nucleo o substrato inerte per veicolare il farmaco e perciò i formulati ottenibili non sono idonei per dosaggi elevati di principio attivo.

Per conseguire dosaggi idonei a quanto richiesto in terapia con Litio cioè 0,4 – 1,2 g/giorno nella terapia profilattica e fino a 2 g/giorno nel trattamento acuto degli stati di mania, è frequente il ricorso a formulazioni in compresse. Citiamo, ad esempio, le formulazioni riferite nel brevetto US 4264573 in cui il contenuto in Litio Carbonato è elevato (70-80%) ma lo svantaggio è dato dalla forma monolitica.

Il brevetto EP 471 100 descrive compresse a rilascio controllato ottenute con la tecnica a matrice, contenenti 400 mg/dose di Litio Carbonato. Queste compresse hanno lo svantaggio di avere un dosaggio insufficiente per la maggior parte dei trattamenti terapeutici ed inoltre hanno lo svantaggio dovuto alla forma monolitica.

Sommario

E' stata ora trovata una formulazione multiparticolata di sali di Litio a base di microgranuli o microcompresse per la somministrazione una volta al giorno che consente di superare gli inconvenienti della tecnica nota.

Detta formulazione è costituita da granuli con rilascio modificato oppure

da miscele di granuli a rilascio modificato ed a rilascio convenzionale, aventi dimensioni comprese fra 200 e 2000 micrometri ed un contenuto di sali di Litio di almeno 500 mg/g ed è atta a dosaggi di sali di Litio fino a 1000 mg/dose espressi come Litio Carbonato.

Il procedimento per la preparazione di detta formulazione comprende:

- a) la granulazione della polvere del sale di Litio con una soluzione di un agente legante;
- b) la setacciatura dei granuli ottenuti dallo stadio a) fra 200 e 2000 micrometri con l'ottenimento di formulazioni a rilascio convenzionale;
- c) il rivestimento di tutti o parte dei granuli ottenuti nello stadio b) allo scopo di ottenere formulazioni a rilascio modificato.

Dette formulazioni possono essere preparate in forma di microgranuli o di microcompresse.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a formulazioni multiparticolate costituite da granuli di sali di Litio aventi rilascio modificato oppure da miscele di granuli a rilascio modificato e a rilascio convenzionale, particolarmente a formulazioni idonee per la somministrazione una volta al giorno.

Dette formulazioni hanno un contenuto di sali di Litio di almeno 500 mg/g e preferibilmente di almeno 900 mg/g espressi come Litio Carbonato.

Le forme a rilascio modificato consentono un rilascio graduale nelle 24 ore.

Il procedimento per la preparazione delle formulazioni secondo la presente invenzione comprende:



- a) la granulazione della polvere del sale di Litio con una soluzione di un agente legante scelto dal gruppo comprendente polivinilpirrolidone, polietilenglicoli, saccarosio e gelatina;
- b) la setacciatura dei granuli ottenuti dallo stadio a) fra 200 e 2000 micrometri con l'ottenimento di formulazioni a rilascio convenzionale;
- c) il rivestimento di tutti o parte dei granuli ottenuti nello stadio b) allo scopo di ottenere formulazioni a rilascio modificato.

Dette formulazioni possono esser preparate in forma di microgranuli o di microcompresse.

La granulazione dello stadio a) può essere realizzata impiegando apparecchiature note come un letto fluidizzato, un granulatore rotante o un estrusore.

Nel caso del granulatore rotante, la preparazione può essere completata in una bassina e nel caso dell'estrusore la preparazione può essere completata mediante sferonizzazione.

La polvere del sale di Litio di partenza ha una granulometria inferiore a 100 micrometri.

Il sale di Litio è scelto dal gruppo comprendente Litio carbonato, acetato, glutammato, tionato e solfonato.

La soluzione dell'agente legante può essere una soluzione acquosa oppure una soluzione in solvente organico. Fra i solventi organici è preferito l'etanolo. Fra gli agenti leganti è preferito il polivinilpirrolidone.

La soluzione di agente legante ha una concentrazione compresa fra 3% e 20%. Il quantitativo di agente legante impiegato nella granulazione è compreso fra 0,5% e 15% rispetto al sale di Litio.



A handwritten signature or set of initials, possibly 'AB', written in dark ink.

Del prodotto ottenuto dalla granulazione vengono selezionati mediante setacciatura i granuli compresi fra 200 e 2000 micrometri.

I granuli ottenuti dagli stadi a) e b) presentano un rilascio convenzionale essendo esenti da rivestimento con agenti atti a modificare la velocità di dissoluzione.

Il rivestimento dello stadio c) in generale viene realizzato con la tecnica del letto fluido. Le sostanze impiegate per il rivestimento sono scelte dal gruppo comprendente derivati e polimeri dell'acido acrilico e metacrilico, derivati della cellulosa, acido stearico, paraffina, polimeri naturali quali gomma lacca, zeina, o miscele di ogni proporzione degli stessi eventualmente addizionate con agenti plastificanti terapeuticamente accettabili.

I derivati e polimeri dell'acido acrilico e metacrilico sono scelti preferibilmente fra Eudragit L[®], Eudragit RS[®] ed Eudragit RL[®].

E i derivati della cellulosa sono scelti preferibilmente fra etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa-ftalato e cellulosa acetato-ftalato.

Variando opportunamente il tipo e la quantità delle sostanze di rivestimento si ottengono formulazioni in grado di fornire svariati profili di dissoluzione e varie forme idonee al dosaggio.

In particolare, le formulazioni secondo la presente invenzione possono avere un profilo di dissoluzione in vitro come dalla seguente tabella:

ORE	% DI LITIO CARBONATO DISCIOLTO
1	5 – 25
4	20 – 55
8	40 – 80
12	60 – 90
16	> 75
24	> 80

Oppure:

ORE	% DI LITIO CARBONATO DISCIOLTO
1	5 – 25
4	20 – 45
8	40 – 65
12	50 – 80
16	60 – 90
24	> 90

Operando, secondo la presente invenzione si possono ottenere formulazioni gastroresistenti, formulazioni ritardo e formulazioni sensibili al pH. Inoltre possono essere preparate formulazioni costituite da miscele di multiparticolati a rilascio convenzionale, come ottenute dallo stadio b), con multiparticolati a rilascio modificato, come dallo stadio c), in ogni proporzione.

Le formulazioni secondo la presente invenzione possono essere preparate in forma di microgranuli, pellets, sferoidi e microcompresse che possono essere dosati in capsule di gelatina, bustine e dosatori per granulati oppure possono essere pressati per ottenere compresse a



rapida disgregazione che liberano il multiparticolato.

Le formulazioni secondo la presente invenzione presentano i vantaggi delle preparazioni multiparticolate caratterizzate da uniformità dei tempi di transito gastro-intestinali e ampia distribuzione delle particelle veicolanti il principio attivo con migliore assorbimento e quindi risposte più omogenee alla terapia farmacologica.

A scopo illustrativo dell'invenzione vengono riportati i seguenti esempi.

Esempio n.1

4,5 Kg di Litio Carbonato in forma di polvere di granulometria inferiore a 100 micrometri sono stati granulati in un apparecchio a letto fluido munito di un sistema a spruzzo tangenziale.

Per la granulazione è stata alimentata nel letto fluido una miscela costituita da:

- 600 g di una soluzione etanolica di polivinilpirrolidone al 5%;
- 2100 g di etanolo.

La granulazione è stata condotta a temperatura di circa 25°C.

Sono stati ottenuti granuli sferici che sono stati selezionati mediante setacciatura fra 700 e 1000 micrometri.

1.1.

Un Kg di granuli ottenuti dell'esempio n.1 è stato ricoperto in letto fluido con sistema Bottom spray con 500 g di soluzione di Etilcellulosa al 5% in Etanolo. Il multiparticolato ottenuto è stato controllato per valutare il titolo in principio attivo e il profilo di dissoluzione mediante Basket Apparatus, EP-USP.

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
10%	28%	53%	63%	76%	82%	950

1.2.

1 Kg di granuli dell'esempio n.1 è stato ricoperto utilizzando un impianto a letto fluido con sistema Bottom spray, con la seguente soluzione:

Eudragit L al 10% in Etanolo 400 g

Etanolo 320 g

Dietilftalato 8 g

I granuli così ottenuti sono stati analizzati per verificare la gastroresistenza del prodotto, ottenendo i seguenti risultati:

ORE		RILASCIO
1h	HCl 0,1 N	0%
2h		2%
1h	Tampone a pH 6,8	95%

Questi risultati dimostrano che i granuli del punto 1.2 sono gastroresistenti mentre si sciolgono al pH intestinale.

1.3.

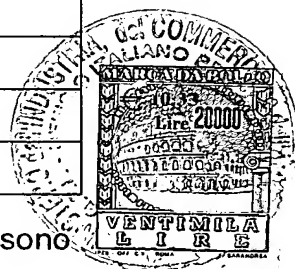
1 Kg di granuli dell'esempio n. 1 è stato trattato come al punto 1.1., ma con la seguente soluzione:

Idrossipropilmetilcellulosa-P50 (HPMCP-50) al 5% in Acetone 700 g

Dietilftalato 7 g

I risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli del punto 1.1.

Esempio n. 2



2 Kg di Litio Carbonato in polvere di granulometria inferiore a 100 micrometri sono stati posti in letto fluido equipaggiato con sistema tangenziale. La formazione del multiparticolato è stata ottenuta alimentando al letto fluido 900 g di una soluzione etanolica di Polivinilpirrolidone al 10%. Dei granuli ottenuti è stata selezionata la frazione avente granulometria fra 400 e 800 micrometri. Su 1 Kg di questi granuli sono stati applicati 2 Kg di polvere di Litio Carbonato con la tecnica del letto fluido (come legante è stato utilizzato Polivinilpirrolidone al 10% in Etanolo come nel primo stadio).

2.1.

Su 700 g dei granuli dell'esempio n.2 sono stati applicati con la tecnica del letto fluido 2 Kg di Litio Carbonato in sospensione con la seguente composizione:

Litio Carbonato	2,0 Kg
Polivinilpirrolidone al 10% in Etanolo	1,0 kg
Etanolo	2,5 Kg
Acqua	1,0 kg

I granuli così ottenuti (multiparticolato sferoidale) sono stati ricoperti con la tecnica del letto fluido con quantità analoghe a quando riportato al punto 1.1., utilizzando una soluzione di Etilcellulosa al 5% di Etanolo. I test analitici per valutare il rilascio e il titolo sono stati condotti utilizzando i metodi e le apparecchiature precedentemente citati.

I risultati sono sovrapponibili a quelli del punto 1.1.

Esempio n. 3

8 Kg di Litio Carbonato in polvere di granulometria inferiore a 100

micrometri sono stati granulati mediante un granulatore veloce Viani modello ST 25, con l'utilizzo di 1,8 Kg di una soluzione di Polivinilpirrolidone al 5% in acqua. La massa bagnata è stata forzata attraverso una rete da 1000 μm e dopo essiccazione del multiparticolato sono stati selezionati i granuli compresi fra 400 e 800 μm . 3 Kg di granuli così ottenuti sono stati trasferiti in una bassina rotante, in cui sono stati applicati 2 Kg di Litio Carbonato; come legante sono stati utilizzati 600 g di soluzione di Polivinilpirrolidone al 10% in Etanolo.

3.1.

4 Kg di granuli ottenuti dall'esempio n.3 sono stati ricoperti diverse volte in letto fluido per un totale di 2,5 Kg di soluzione di Etilcellulosa al 5% in Etanolo. I risultati dei test eseguiti sono i seguenti:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
14,3%	49,4%	65%	76%	85%	98%	940

3.2.

1Kg di granuli ottenuti con l'esempio n. 3 sono stati ricoperti in letto fluido con sistema Bottom spray utilizzando 500 g di una soluzione di Etilcellulosa al 5% in Etanolo; i granuli finali hanno dato i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
12	26	48	68	80	92	956

3.3.

3 Kg di granuli dell'esempio n. 3 sono stati miscelati con 15 g di



Magnesio stearato e la miscela è stata compressa con punzoni di diametro di 2 mm. Sono state ottenute microcompresse aventi altezza di 1,5 mm, con peso medio di circa 22 mg.

3.4.

1 Kg delle microcompresse ottenute come al punto 3.3. è stato ricoperto con Etilcellulosa in letto fluido impiegando la seguente miscela:

Soluzione di Etilcellulosa al 5% in Etanolo	300 g
Dietilftalato	3 g
Talco	5 g

Le microcompresse così ottenute hanno fornito i seguenti risultati.

RILASCIO					
1h	4h	8h	12h	16h	24h
7%	21%	47%	60%	81%	91%

3.5.

1 Kg delle microcompresse ottenute come al punto 3.3. è stato ricoperto, nelle stesse condizioni della prova precedente, impiegando la seguente miscela:

Eudragit L 30D®	150 g
Talco	20 g
Peg 4000	7 g
Acqua	300 g

Le microcompresse sono state caratterizzate per valutarne la gastroresistenza ottenendo i seguenti risultati:

ORE		RILASCIO
1h	HCl 0,1 N	0%
2h		0%
1h	Tampone a pH 6,8	87%

Esempio n. 4

8 Kg di Litio Carbonato in polvere avente granulometria inferiore a 100 micrometri sono stati miscelati con 2 Kg di soluzione di Polivinilpirrolidone al 10% in etanolo ed estrusi con estrusore; i granuli così ottenuti sono stati trasferiti in uno sferonizzatore e fatti girare a 700 giri/minuto ottenendo un multiparticolato sferoidale di diametro compreso tra 800 e 1000 micrometri.

4.1.

1 Kg di granuli così ottenuti è stato ricoperto in letto fluido con 500 g di soluzione di Etilcellulosa al 5 % in acetone con i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
14%	41%	64%	75%	80%	93%	959

4.2.

1 Kg di granuli dell'esempio n. 4 è stato ricoperto in letto fluido con 300 g di soluzione di Eudragit RS al 10% in acetone plastificato con 6 g di Dietilftalato. La caratterizzazione del prodotto ha fornito i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
15%	50%	75%	84%	92%	100%	924

4.3.

1 Kg di granuli dell'esempio n. 4 è stato ricoperto in letto fluido con sistema Bottom spray con la seguente soluzione:

Eudragit RS® al 10% in acetone 350 g



Handwritten signature or mark.

2582PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Eudragit RL® al 10% in acetone 40 g

Etanolo 400 g

Talco 10 g

Dietilftalato 8 g

I granuli così ottenuti sono stati analizzati ottenendo i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
18%	54%	76%	89%	100%	-	914

4.4.

1 Kg di granuli dell'esempio n. 4 è stato ricoperto come da prova 4.2 con le seguenti sostanze:

Eudragit NE 30D 167 g

Talco 50 g

Acqua 185 g

I granuli sono stati analizzati ottenendo i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
9%	37%	61%	72%	86%	93%	870

4.5.

1 Kg di granuli dell'esempio n. 4 è stato ricoperto come da prova 4.2 con la seguente soluzione:

Soluzione di Etilcellulosa al 5% in Etanolo 400 g

Acido Stearico 2 g

Etanolo 200 g

I granuli così ottenuti sono stati analizzati con i seguenti risultati:



RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
10,4%	28,6%	53,2%	63,7%	76,2%	82,3%	950

4.6.

1 Kg di granuli dell'esempio n.4 è stato ricoperto come da prova 4.2 con la seguente composizione:

Eudragit RS al 10% in Acetone 290 g

Acido Stearico 10 g

I granuli così ottenuti danno i seguenti risultati:

RILASCIO						TITOLO
1h	4h	8h	12h	16h	24h	Contenuto in mg/g
13%	42%	69%	81%	94%	100%	930

Tutte le prove effettuate rendono possibile il riempimento di capsule di diverso formato, ottenendo dosaggi di Litio Carbonato compresi tra 800 e 50 mg/capsula; le capsule sottoposte ai test analitici forniscono risultati sovrapponibili a quelli dei granuli sfusi e il profilo di dissoluzione non varia al variare del dosaggio.

E' infine possibile dosare in capsula ogni proporzione di granuli a varia tipologia di dissoluzione a rilascio modificato o convenzionale, consentendo, sulla base dei riscontri clinici, una grande varietà di regimi posologici.

Utilizzando le microcompresse descritte ai punti 3.2. e/o 3.3. è inoltre possibile elevare la quantità dosata in capsula fino a 1000 mg di Litio Carbonato.

Le prove cliniche hanno confermato la possibilità di utilizzare le

formulazioni della presente invenzione per una somministrazione al giorno, con mantenimento di livelli farmacologici fino a 24 ore.



RIVENDICAZIONI

1. Formulazione multiparticolata in forma di microgranuli o microcompresse aventi dimensioni comprese fra 200 e 2000 micrometri comprendente sali di Litio, caratterizzata dal fatto che detti microgranuli o microcompresse hanno rilascio modificato oppure che detti microgranuli o microcompresse hanno in parte rilascio modificato ed in parte rilascio convenzionale, detta formulazione avendo un contenuto di sali di Litio di almeno 500 mg/g ed un profilo di dissoluzione in vitro che la rendano atta alla somministrazione una volta al giorno.
2. Formulazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di essere realizzata con un dosaggio di sali di Litio fino a 1000 mg/dose espressi come Litio Carbonato.
3. Formulazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto contenuto di sali di Litio è di almeno 900 mg/g.
4. Formulazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di avere il seguente profilo di dissoluzione in vitro:

ORE	% DI LITIO CARBONATO DISCIOLTO
1	5 - 25
4	20 - 45
8	40 - 65
12	50 - 80
16	60 - 90
24	> 90



BB

5. Formulazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto sale di Litio è scelto dal gruppo comprendente Litio carbonato, acetato, glutammato, tionato e solfato.
6. Formulazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che i granuli a rilascio convenzionale non hanno rivestimento con agenti modificanti della velocità di dissoluzione mentre i granuli a rilascio modificato hanno un rivestimento con sostanze scelte dal gruppo comprendente polimeri dell'acido acrilico e metacrilico, derivati della cellulosa, acido stearico, paraffina, gomma lacca, zeina, o miscele di ogni proporzione degli stessi eventualmente addizionate con agenti plastificati terapeuticamente accettabili.
7. Formulazione secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto che detti polimeri dell'acido acrilico e metacrilico sono scelti dal gruppo comprendente Eudragit L[®], Eudragit RS[®] ed Eudragit RL[®].
8. Formulazione secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto che detti derivati della cellulosa sono scelti dal gruppo comprendente etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa-ftalato, cellulosa acetato-ftalato.
9. Formulazione secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto di comprendere granuli a rilascio convenzionale e granuli a rilascio modificato, in ogni proporzione.
10. Procedimento per la preparazione di una formulazione come definita nella rivendicazione 1, comprendente i seguenti stadi:
 - a) granulazione di un sale di Litio in polvere con una soluzione di un agente scelto dal gruppo comprendente polivinilpirrolidone,

polietilenglicoli, saccarosio e gelatina.

- b) setacciatura dei granuli ottenuti dallo stadio a) fra 200 e 2000 micrometri con l'ottenimento di una formulazione a rilascio convenzionale;
- c) rivestimento di tutti o parte dei granuli ottenuti nello stadio b) con l'ottenimento di una formulazione a rilascio modificato.

11.Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detto sale di Litio in polvere ha granulometria inferiore a 100 micrometri.

12.Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detta soluzione di agente legante è una soluzione in acqua oppure in un solvente organico.

13.Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che detto solvente organico è l'etanolo.

14.Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detta soluzione di agente legante ha una concentrazione compresa fra 3 e 20%.

15.Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che il quantitativo di agente legante impiegato nella granulazione è compreso fra 0,5% e 15% rispetto al sale di Litio.

16.Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che detto rivestimento dei granuli è realizzato con sostanze scelte dal gruppo comprendente polimeri dell'acido acrilico e metacrilico, derivati della cellulosa, acido stearico, paraffina, gomma lacca, zeina, o miscele di ogni proporzione degli stessi eventualmente addizionate

con agenti plastificanti terapeuticamente accettabili.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 16, caratterizzato dal fatto che detti polimeri dell'acido acrilico e metacrilico sono scelti dal gruppo comprendente Eudragit L[®], Eudragit RS[®] ed Eudragit RL[®].

18. Procedimento secondo la rivendicazione 16, caratterizzato dal fatto che detti derivati della cellulosa sono scelti dal gruppo comprendente etilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa-ftalato, cellulosa acetato-ftalato.

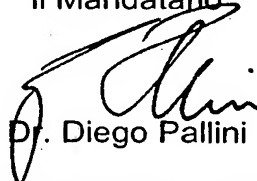
(PIC/pd)

Pic

Milano, li 5 Febbraio 2001

p. VALPHARMA S.A.

il Mandatario


Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

